

Revisión



La vía del receptor de Melanocortina 4 en la obesidad monogénica. Anatomía, fisiología e implicancias terapéuticas

POLITEI J^{1*}, PATRONO A²¹Fundación para el estudio de las enfermedades Neurometabólicas.

Laboratorio de Neuroquímica Dr Nestor Chamoles. Buenos Aires, Argentina

²Servicio de Nutrición del Sanatorio de la Trinidad Quilmes, Buenos Aires, Argentina**INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO**

Historia del artículo:

Recibido: 24 de julio de 2022

Revisión: 17 de agosto de 2022

Aceptado: 18 de noviembre de 2022

Palabras clave:

obesidad monogénica

vía de melanocortinas

setmelatonida

RESUMEN

A través de una revisión bibliográfica se actualizó la información sobre mutaciones genéticas en genes que codifican para proteínas implicadas en la vía de señalización del sistema leptina-melanocortina a nivel hipotalámico que son responsables de la obesidad monogénica. Recientemente estudios neuroanatómicos en ratones, lograron expandir el conocimiento en relación a las regiones del sistema nervioso central con mayor presencia de neuronas que expresan receptores de melanocortina 4. Avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la vía de la melanocortina han resultado en ensayos clínicos con el uso de drogas moduladoras de este nivel. La setmelanotida ha recibido recientemente la aprobación para tratar la obesidad causada por defectos genéticos en POMC, LEPR, PCSK1 y síndrome de Bardet-Biedl, por los resultados obtenidos en relación a la reducción de peso y de los valores en las escalas de hambre. Reconocer el fenotipo de los pacientes con obesidad temprana e hiperfagia, entre otras manifestaciones, debe llevar a sospechar una posible obesidad de origen monogénica y a la solicitud de paneles genéticos para un diagnóstico temprano que permita un rápido acceso a los tratamientos efectivos disponibles en la actualidad.

ABSTRACT

Keywords:

monogenic obesity
melanocortin receptor pathway
setmelanotide

Through a literature review, the information on genetic mutations in genes that code for proteins involved in the signaling pathway of the leptin-melanocortin system at the hypothalamic level linked to monogenic obesity was updated. Recently, neuroanatomical studies in mice expanded the knowledge regarding the regions of the central nervous system with a greater presence of neurons that express melanocortin 4 receptors. Advances in the knowledge of the pathophysiological mechanisms of the melanocortin pathway led to clinical trials with the use of modulating drugs at this level. Setmelanotide has recently received approval to treat obesity caused by genetic defects in POMC, LEPR, PCSK1 and Bardet-Biedl syndrome, due to the results obtained in relation to weight and hunger scale values reduction. Recognizing the phenotype of patients with early obesity and hyperphagia, among other manifestations, should lead to suspicion of possible obesity monogenic origin and to the request of genetic panels for an early diagnosis that allows an early access to effective treatments currently available.

INTRODUCCIÓN

La obesidad se puede clasificar en relación al índice de masa corporal (tipo 1, 2 y 3), a la edad de aparición (temprana: menor a 5 años) y a características genéticas, entre otras posibilidades. Desde una visión genética consideramos 2 formas: a) la obesidad común, con causalidad de tipo multifactorial genético-ambiental, y b) Síndromes raros de obesidad causados por defectos genéticos que se relacionan directamente con la regulación de la homeostasis energética⁽¹⁾. Mutaciones genéticas en un solo gen que codifica para proteínas y/o enzimas implicadas en la vía de señalización del sistema leptina-melanocortina a nivel hipotalámico son responsables de lo que se denomina “obesidad monogénica”⁽²⁾. En las últimas dos décadas, estudios genéticos y neurofisiológicos realizados en modelos animales y humanos con obesidad monogénica describen una serie de circuitos neuronales con una función central en la modulación de la conducta alimentaria y del metabolismo energético⁽²⁾. Esta revisión busca actualizar conceptos relacionados a los nuevos hallazgos de la neuroanatomía, fisiología y genética que permitieron la aprobación de drogas moduladoras de este circuito a nivel del sistema nervioso central.

DESARROLLO

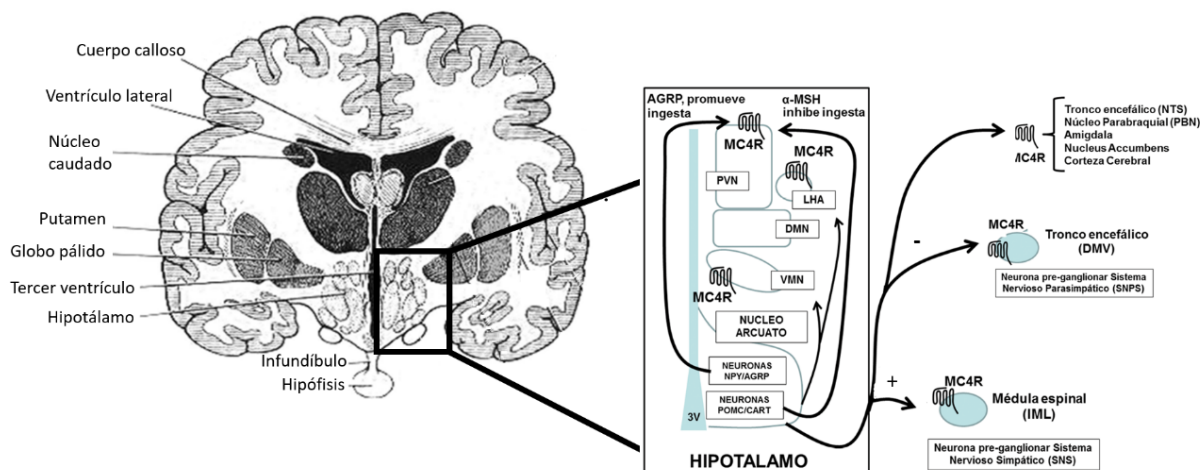
Anatomía:

Durante los últimos años de la década de 1970, fue posible la inmunomarcación del péptido de melanocortina en el cerebro murino y junto con la clonación del gen POMC (pro-

opiomelanocortina) y la subsiguiente demostración de su expresión en neuronas a nivel hipotalámico confirmaron definitivamente la existencia de un circuito relacionado con la homeostasis energética⁽³⁾. Los núcleos arcuato del hipotálamo (ARC) y el núcleo del tracto solitario (NTS) son los principales sitios de expresión de “células POMC” en el cerebro y tronco cerebral (figura 1). Recién a fines de la década de 1980 los receptores para las melanocortinas pudieron demostrarse en distintas regiones del cerebro⁽⁴⁾. En ese momento se describieron varios efectos de las α , β , y γ -MSH (hormonas estimuladoras de melanina) y adrenocorticotrofina (ACTH) en roedores, específicamente relacionados a la conducta⁽⁵⁾, mientras que los efectos en la homeostasis y regulación del peso corporal permanecieron sin ser reportados.

Estudios neuroanatómicos recientes en ratones, ampliaron el conocimiento en relación a las regiones del sistema nervioso central con mayor presencia de neuronas que expresan receptores de melanocortina 4 (MC4R). En estos experimentos se utilizaron inmunofluorescencia con anticuerpos específicos contra proteínas del MC4R y al mismo tiempo pudieron cuantificar niveles de ARN mensajero (ARNm) para medir la expresión de MC4R. Si bien las áreas con mayor inmunofluorescencia fueron el núcleo ARC, paraventricular (PVN) y ventromedial (VMN); diversas regiones extra-hipotalámicas mostraron intensa fluorescencia, por ejemplo: corteza del hipocampo, cerebelo, giro dentado, núcleo NTS, parabraquial, rafe y área postrema. La técnica de northern-blot confirmó una significativa mayor expresión de ARNm a nivel del núcleo ARC y VMN en relación a las regiones anteriormente reportadas⁽⁶⁾.

Figura 1. Aspectos neuroanatómicos y fisiológicos de la vía del receptor 4 de melanocortina (MC4R). 3V: tercer ventrículo, POMC/CART: pro-opiomelanocortina/transcrito regulado por cocaína-anfetamina, VMN: núcleo ventromedial, DMN: núcleo dorsomedial, LHA: área hipotalámica lateral, PVN: núcleo paraventricular, AGRP: proteína relacionada con Agouti, α -MSH: hormona estimuladores de melanocitos, DMV: núcleo motor del vago.



Finalmente, se han reportado nuevas conexiones (afereencias y eferencias) de las neuronas que expresan MC4R a nivel paraventricular hacia otras regiones, lo que permite comprender conductas de recompensa, placer y respuestas autonómicas asociadas a la ingesta de alimentos. Por medio de vectores virales que permiten mapear los circuitos neuronales, se demostró que estas neuronas (MC4R+) emiten eferencias hacia áreas que regulan la conducta alimentaria, como también el control neuroendócrino, termorregulación y función cardiovascular, como el área preóptica, la eminencia media, núcleo parabraquial, locus coeruleus, NTS y regiones tronco-espinales. Estas neuronas paraventriculares MC4R+ reciben aferencias desde el núcleo ARC, área preóptica, núcleo dorsomedial y supraóptico hipotalámico, estria terminal y núcleo parabraquial. Todas estas conexiones explican que la activación de éstas neuronas paraventriculares, no solo resulte en la supresión de la alimentación, sino también en una inhibición del sistema nervioso parasimpático y una estimulación recíproca del sistema nervioso simpático con incremento de la frecuencia cardíaca, presión arterial y temperatura⁽⁷⁾.

Fisiología:

La vía de las melanocortinas (también llamada hoy vía del receptor 4 de melanocortina -MC4R-) se refiere a un conjunto de circuitos hormonales y neuropeptidérgicos que se componen de tres componentes principales: el pro-peptido: POMC, que es post-traduccionalmente procesado por convertasas de prohormonas en 5 fracciones activas, incluida la α -MSH, β -MSH, γ -MSH, ACTH y la β endorfina; los cinco receptores de melanocortina acoplados a proteína G (MC1R-MC5R), que median sus acciones; y los antagonistas endógenos de esos receptores, la proteína agouti, la proteína relacionada con agouti (AgRP) y el neuropéptido Y. El sistema es responsable de una diversa variedad de funciones, desde la melanogénesis y el desarrollo suprarrenal hasta la homeostasis energética y la regulación de las conductas alimentarias y sexual⁽⁸⁾. Entre las células que expresan el gen POMC se citan a los

foliculos pilosos, la piel, las células pituitarias y neuronas en el hipotálamo y el tronco encefálico⁽⁹⁾. El péptido precursor de POMC es clivado por peptidasas que incluyen PCSK1, PCSK2, carboxipeptidasa E (CPE), mono-oxigenasa peptidil-alfa amidante (PAM), N-acetiltransferasa (NAT), y prolil-carboxipeptidasa en diferentes poblaciones celulares. Dentro de la glándula hipofisis, el pro-peptido POMC se expresa en células que producen ACTH, mientras que neuronas del lóbulo intermedio de la hipofisis sintetizan mayoritariamente α -MSH⁽⁹⁾. Los agonistas de estos receptores resultarán en una variedad de efectos fisiológicos por medio de la producción de adenosina monofosfato (cAMP). Algunos de estos efectos incluyen la pigmentación de la piel y el cabello por estimulación directa de MC1R, la esteroidogénesis a través de MC2R, apetito, saciedad y homeostasis energética por acción sobre MC3R/MC4R y función de las glándulas exócrinas sobre MC5R en ratones.

Los mediadores endocrinos que activan las neuronas POMC (leptina e insulina) provocan saciedad, anorexia y pérdida de peso por su acción estimuladora sobre el MC4R. Estos efectos son imitados por la aplicación local de α -MSH y están contrarrestados en ratones que carecen genéticamente de MC4R⁽¹⁰⁾. Si bien, las acciones anorexígenas de la vía de melanocortina se producen por la señalización en MC4R en las neuronas del núcleo PVN del hipotálamo, neuronas en otras áreas del cerebro como la amígdala, núcleo dorsomedial y núcleo pre-óptico medial del hipotálamo también contribuyen a los efectos de las melanocortinas sobre el apetito. Luego del descubrimiento de la AgRP, distintos estudios que permitían la sobreexpresión de esta proteína resultaron en el desarrollo de hiperfagia y obesidad en modelos animales. Otros experimentos demostraron que la estimulación optogenética de las neuronas AgRP aumentaba la ingesta de alimentos y eran suficientes para explicar su participación la regulación de la conducta alimentaria. Finalmente se ha demostrado que el aumento de la actividad neuronal AgRP inducida por la privación de alimentos es contrarrestada rápidamente por la detección sensorial de los alimentos, incluso antes de la ingesta⁽¹¹⁾.

Aspectos clínico-genéticos de la obesidad monogénica:

En el año 2005, se informaron 11 genes relacionados a obesidad monogénica⁽¹²⁾. A partir de estos resultados fue posible estudiar un panel genético por técnicas de next generation sequencing que incluye un total de 136 genes relacionados a obesidad monogénica⁽¹³⁾.

El MC4R es un receptor acoplado a proteína G con una estructura clásica de 7 dominios transmembrana, que está codificado por el gen MC4R. El ratón con deficiencia genética de MC4R muestra signos de obesidad e hiperfagia severa, asociado a hiperinsulinemia, hiperglucemia y crecimiento lineal acelerado⁽¹⁴⁾. Algunas publicaciones demuestran que las mutaciones en el gen MC4R representan la causa más frecuente de obesidad de tipo monogénico en humanos (0.5 - 6% de los pacientes con obesidad mórbida)⁽¹⁵⁾. El efecto de las mutaciones de MC4R sobre el IMC se ha estudiado en hermanos de pacientes obesos portadores de mutaciones en MC4R, determinándose diferencias entre 4 - 9,5 Kg al comparar portadores de mutaciones versus no-portadores, lo que indicaría que MC4R es un gen mayor de susceptibilidad frente a la obesidad⁽¹⁶⁾.

La leptina es secretada por los adipocitos a la circulación en proporción a la masa grasa, e informa al cerebro sobre el estado de las reservas de energía, activando la sensación de saciedad a través de la vía MC4R. En 1994, se identificó el gen que codifica para la leptina y mutaciones responsables de la obesidad masiva e hiperfagia que caracteriza a los ratones ob⁽⁷⁾. La primer relación genotipo-fenotipo ligada a la obesidad monogénica, se remonta al año 1997, cuando se informa sobre 2 pacientes jóvenes con obesidad temprana y mutaciones en el gen de leptina⁽¹⁷⁾; al año siguiente otras tres hermanas que presentaban obesidad similar y la detección de mutaciones en el mismo gen fueron abriendo el camino a la descripción definitiva de esta enfermedad⁽¹⁸⁾. La administración exógena de leptina recombinante humana redujo sustancialmente el peso corporal y la ingesta en pacientes obesos homocigotos para estas mutaciones⁽¹⁹⁾. Adicionalmente, el estudio de dos pacientes deficientes en leptina evaluados antes y después de siete días de terapia de reemplazo, reveló que el comportamiento hiperfágico podría estar asociado a la activación de áreas cerebrales relacionadas con el placer y la recompensa⁽²⁰⁾.

Actualmente además de las mutaciones en el gen POMC, PCSK1, MC4R y LERP, se suman variantes genéticas en otros genes que regulan la vía de la melanocortina, como son mutaciones en el gen que codifica un factor de transcripción necesario para el normal desarrollo del PVN (Sim-1), la proteína accesoria 2 (MRAP2), la adenilato ciclasa 3 (ADCY3), el activador del co-receptor de esteroides-1 (SRC-1), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y su receptor tirosina quinasa neurotrófica, receptor tipo 2 (NTRK2) y la proteína adaptadora SH2B1 (SH2B1) entre otros⁽²¹⁾.

El fenotipo compartido observado en la obesidad monogénica no sindrómica incluye a la obesidad severa de inicio temprano (antes de los 5 años de edad) asociada a hiperfagia. Dependiendo del gen involucrado, los pacientes a menudo pueden manifestar una serie de anomalías endócrinas que

incluyen hipogonadismo, deficiencia de la hormona del crecimiento, hipotiroidismo (para deficiencia de leptina y LEPR) e insuficiencia corticotrófica (para deficiencia de POMC). Una revisión reportada de 88 pacientes con mutaciones LEPR, mostró que el 100% de los pacientes padecía de obesidad temprana, el 96% tenía hiperfagia y el 34% tenía una o más deficiencias de hormonas hipofisarias⁽²²⁾. En pacientes con variantes genéticas en POMC, se evidencian modificaciones en el color del cabello, disfunción suprarrenal y obesidad; este fenotipo se encuentra relacionado con la ausencia de ligandos derivados de POMC para receptores de melanocortina MC1R (α -MSH), MC2R (ACTH) y MC4R (α y β -MSH). Dado que la enzima pro-conversata 1 (codificada por PCSK1) interviene en el procesamiento de POMC, de la producción insulina y pro-glucagón, algunos pacientes con deficiencia de PCSK1 presentan hipoglucemia posprandial e insuficiencia suprarrenal⁽²³⁾.

Tratamiento

Estos avances en el conocimiento de los aspectos genéticos y de los mecanismos fisiopatológicos de la vía de la melanocortina han resultado en ensayos clínicos con el uso de drogas moduladoras de este nivel. Durante más de 20 años, las moléculas pequeñas orales y los agonistas de MC4R inyectables han sido evaluados en estudios clínicos para el tratamiento de la obesidad. Aunque se reconoce que la mayoría de estas moléculas mostraron eficacia en fase preclínica, se evidenció una escasa eficacia en pacientes en ensayos clínicos de fase III, que se asoció a un perfil negativo respecto a efectos adversos.

Como excepción a lo descrito, la setmelanotida recibió la aprobación por parte de la administración de drogas y alimentos (FDA) en Estados Unidos en el año 2020 para tratar la obesidad causada por defectos genéticos en POMC, LEPR, PCSK1 y síndrome de Bardet-Biedl. La setmelanotida mostró que el 80% de pacientes con deficiencia bialélica de POMC y el 45% de pacientes con deficiencia de LEPR reducen >10% de su peso en aproximadamente un año sin necesidad de dietas o ejercicios. Esta pérdida de peso también fue acompañada por una disminución significativa en puntajes de escalas clínicas de hambre⁽²⁴⁾. En relación al estudio clínico de fase III en pacientes con síndrome de Bardet-Biedl, el ensayo cumplió con su criterio de eficacia primario y todos los criterios de valoración secundarios, con reducciones estadísticamente significativas en el peso y escalas de hambre a las 52 semanas de tratamiento. El cambio porcentual medio en el IMC fue -7,9 % sin necesidad de dieta ni ejercicio; el cambio en el IMC ajustado con placebo fue -4,5 % en una fase doble ciego controlada con placebo de 14 semanas y se evidenció un cambio estadísticamente significativo en la puntuación de escala de hambre (media) de -2,1 a las 52 semanas en pacientes de 12 años o más de edad que pudieron completar las escalas⁽²⁵⁾.

Una de las posibles razones por las que la setmelanotida puede diferir de otros agonistas de MC4R clínicamente probados es que la transducción de la señal luego de activar MC4R difiere del agonista endógeno α -MSH. Se ha demostrado que la setmelanotida induce en forma concomitante la activación de la

fosfolipasa C (PLC- β) a través de MC4R, probablemente a través de la activación de señal Gq alfa, lo que resulta en un aumento de aproximadamente 100 veces en la eficacia de activación del receptor MC4R en comparación con la α -MSH⁽²⁶⁾.

CONCLUSIONES

El reconocimiento de nuevas conexiones desde y hacia el núcleo PVN y el reconocimiento de otras áreas cerebrales que expresan neuronas POMC han sido fundamentales en el desarrollo de tratamientos; no solo para obesidad monogénica, sino también para la obesidad hipotalámica, donde en pacientes con lesiones post quirúrgicas del núcleo ARC y el PVN, el uso de setmelanotida muestra respuestas positivas en recientes estudios de fase II⁽²⁷⁾.

Reconocer el fenotipo de los pacientes con obesidad temprana e hiperfagia y la presencia de compromiso endócrino, cognitivo, visual, cardíaco y esquelético (entre otras manifestaciones) debe llevar a sospechar en una obesidad monogénica y a la solicitud de paneles genéticos para un diagnóstico temprano que permita un rápido acceso a los tratamientos efectivos disponibles en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Stryjecki C, Alyass A, Meyre D.** Ethnic and population differences in the genetic predisposition to human obesity. *Obes. Rev.* 2018; 19:62-80.
2. **van der Klaauw A, Farooqi IS.** The hunger genes: pathways to obesity. *Cell* 2015; 161:119-32.
3. **Gee CE, Chen CL, Roberts JL, Thompson R, Watson S.J.** Identification of proopiomelanocortin neurons in rat hypothalamus by in situ cDNA-mRNA hybridization. *Nature* 1983; 306:374-6.
4. **Tatro JB.** Melanotropin receptors in the brain are differentially distributed and recognize both corticotropin and alpha-melanocyte stimulating hormone. *Brain Research* 1990; 536:124e132.
5. **Dewied D.** Influence of anterior pituitary on avoidance learning and escape behavior. *Am J Physiol* 1946; 207:255e259.
6. **Wang K, Mao W, Zhang X, Zhao Y, Fan K, Pan D, et al.** Neuroanatomy of melanocortin-4 receptor pathway in the mouse brain. *Open Life Sci.* 2020; 15:580-7.
7. **Singh U, Jiang J, Saito K, Toth BA, Dickey JE, Rodeghiero SR, et al.** Neuroanatomical organization and functional roles of PVN MC4R pathways in physiological and behavioral regulations. *Mol Metab.* 2022; 55:101401.
8. **Cone RD.** Studies on the physiological functions of the melanocortin system. *Endocr Rev* 2016; 27:736e749.
9. **Bertagna, X.** Proopiomelanocortin-derived peptides. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1994; 23:467e485.
10. **Chen AS, Metzger JM, Trumbauer ME, Guan XM, Yu H, Frazier EG, et al.** Role of the melanocortin-4 receptor in metabolic rate and food intake in mice. *Transgenic Research* 2000; 9:145e154.
11. **Gropp E, Shanabrough M, Borok E, Xu AW, Janoschek R, Buch T, et al.** Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. *Nature Neuroscience* 2005; 8:1289e1291.
12. **Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al.** The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14:529-644
13. <https://uncoveringrareobesity.com/>
14. **Santos J.** Receptor-4 de melanocortina: relevancia en la conducta de alimentación y en la acumulación de grasa corporal. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2014; 7:17-20.
15. **Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S.** Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 2003; 348:1085-95.
16. **Dempfle A, Hinney A, Heinzl-Gutenbrunner M, Raab M, Geller F, Gudermann T, et al.** Large quantitative effect of melanocortin-4 receptor gene mutations on body mass index. *J Med Genet.* 2004; 41:795-800.
17. **Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al.** Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997; 387:903-8
18. **Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al.** A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998; 392:398-401
19. **Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham C, Prentice A, et al.** Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* 1999; 341:879-84.
20. **Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC.** Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science.* 2007; 317:1355.
21. **Yeo GSH, Chao DHM, Siegert AM, Koerperich ZM, Ericson MD, Simonds SE, et al.** The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy. *Mol Metab.* 2021; 48:101206.
22. **Kleinendorst L, Abawi O, van derKamp HJ, Alders M, Meijers-Heijboer HEJ, van Rossum EFC, et al.** Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. *Eur J Endocrinol.* 2020; 182:47-56
23. **Politei J.** Obesidad monogénica en la infancia. Formas tratables con agonistas del receptor MC4R. *Rev Argent EndocrinolMetab.* 2021; 58:28-35
24. **Markham A.** Setmelanotide: First Approval. *Drugs.* 2021; 81:397-403.
25. <https://www.biospace.com/article/releases/rhythm-announces-preliminary-data-from-phase-ii-study-of-setmelanotide-for-treatment-of-bardet-biedl-syndrome/>
26. **Lotta LA, Mokrosiński J, Mendes de Oliveira E, Li C, Sharp SJ, Luan J, et al.** Human Gain-of-Function MC4R Variants Show Signaling Bias and Protect against Obesity. *Cell.* 2019; 177:597-607.
27. <https://globalgenes.org/2022/07/12/rhythm-pharmaceuticals-reports-positive-results-from-phase-2-clinical-trial-of-setmelanotide-in-hypothalamic-obesity/>

